

·论著·

长春西汀注射剂小粒径不溶性微粒倍增现象及风险分析

贾丽华¹, 李佳奇^{1,2}, 郭欢迎¹

(1.陕西省食品药品检验研究院, 陕西 西安 710065;

2.陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046)

摘要:目的 探讨长春西汀注射剂小粒径不溶性微粒倍增现象与 pH 值、溶媒和配伍用药的关系, 以及可能引起的风险。方法 采用不溶性微粒测定仪测定长春西汀注射液在不同 pH 值、不同溶媒及不同配伍用药条件下不溶性微粒, 特别是小粒径(粒径在 10 μm 以下)的微粒的变化。结果 随着溶液 pH 值的增加, 长春西汀氯化钠溶液不溶性微粒数迅速增加, 其中倍增最多的是 2~5 μm 和 5~10 μm 的微粒数, 分别增加了约 70 和 50 倍。尤其是将长春西汀氯化钠溶液与模拟人体液的培养基混合以后, 2~5 μm 的颗粒数激增至原来的 200 多倍。长春西汀在不同溶媒中的不溶性微粒差异较大, 溶媒成分越复杂, 不溶性微粒数增加越多, 特别是在右旋糖酐 40 氯化钠注射液、碳酸氢钠林格注射液中的不溶性微粒是氯化钠注射液中的 150 倍左右。长春西汀与多种中药注射液、抗生素配伍后微粒数显著增加, 倍增较多的是 2~5 μm 和 5~10 μm 的微粒数, 特别是与碱性样品配伍以后, 不溶性微粒增加更多。结论 小粒径不溶性微粒倍增可能是长春西汀注射剂不良反应数量较多的原因之一。为了避免长春西汀注射剂临床应用过程中的风险问题, 使用过程中应注意用法、用量及 pH 值的影响, 建议选择氯化钠注射液和葡萄糖注射液为溶媒, 并注意长春西汀注射液使用过程中的配伍问题。

关键词: 长春西汀; 小粒径不溶性微粒; 倍增现象; 风险分析

中图分类号: R944

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.20.016

文章编号: 1006-1959(2023)20-0089-06

Multiplication Phenomenon and Risk Analysis of Small Particle Size Insoluble Particles in Vinpocetine Injection

JIA Li-hua¹, LI Jia-qi^{1,2}, GUO Huan-ying¹

(1. Shaanxi Institute for Food and Drug Control, Xi'an 710065, Shaanxi, China;

2. College of Pharmacy, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the multiplication phenomenon of small size insoluble particles of vinpocetine injection and pH value, solvent and compatible drugs, as well as the possible risk analysis. **Methods** The changes of insoluble particles of vinpocetine injection under different pH values, different solvents and different compatibility conditions were determined by insoluble particle analyzer, especially the small size particles (particles that smaller than 10 μm). **Results** The number of insoluble particles increased rapidly with the increase of pH value of vinpocetine sodium chloride solution, and the particles of 2~5 μm and 5~10 μm increased by 70 and 50 times, respectively. The particles of 2~5 μm surged to more than 200 times of the original, after mixing vinpocetine sodium chloride solution with the culture medium of simulated human body solution. The insoluble particles of vinpocetine in different solvents vary greatly. The number of insoluble particles increased rapidly with the complexity of solvent composition increased. The insoluble particles were about 150 times higher than those in sodium chloride injection, after vinpocetine injection was mixed with dextran 40 sodium chloride injection or sodium bicarbonate ringer injection. The number of particles increased significantly after vinpocetine was combined with a variety of traditional Chinese medicine injections and antibiotics. The particles of 2~5 μm and 5~10 μm increased sharply. The number of insoluble particles increased more, when vinpocetine was mixed with alkaline samples. **Conclusion** The multiplication phenomenon of small insoluble particles may be one of the reasons for the large number of adverse reactions of vinpocetine injection. Attention should be paid to the influence of usage, dosage and pH value in the clinical use of vinpocetine injection. It is suggested to select sodium chloride injection and glucose injection as the solvent, and pay attention to the compatibility of vinpocetine injection.

Key words: Vinpocetine; Small size insoluble particles; Multiplication phenomenon; Risk analysis

长春西汀(vinpocetine)是从夹竹桃科植物提取的一种生物碱,为长春胺的衍生物,可选择性地抑制

脑血管平滑肌钙离子依赖性磷酸二酯酶,增加脑中 cGMP 和 cAMP 的水平,使脑血管扩张,继而增加脑血流量,改善脑循环^[1]。临床上常与胞磷胆碱、川芎嗪、丹红注射液以及抗生素等联合用药,用于急性缺血性脑血管病、非急性缺血性脑血管病、脑小血管病与认知功能障碍、神经系统症状的治疗和改善^[2-5]。但近年来,由于长春西汀注射剂存在临床使用不合

基金项目:1.陕西省创新能力支撑计划(编号:2020PT-041);2.陕西省社会发展科技公关项目(编号:2021SF-304)

作者简介:贾丽华(1973.9-),女,河北易县人,本科,副主任药师,主要从事食品药品检验及质量标准研究

理、不良反应数量较多等问题,2019 年,国家卫生健康委同国家中医药局印发《第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)》,对该品种进行限制使用和重点监控^[6]。长春西汀不良反应主要涉及全身性损害、皮肤及其附件损害、心血管系统损害、神经系统损害、免疫功能紊乱和感染。本研究将对长春西汀注射剂的不溶性微粒进行分析,特别是对粒径在 10 μm 以下的小微粒进行分析,重点探讨不同 pH 值、不同溶媒及不同配伍用药对长春西汀注射液不溶性微粒的影响,为长春西汀注射剂不良反应情况分析和临床合理用药提供研究思路和数据支撑。

1 材料与方法

1.1 仪器 S210 型酸度计(瑞士梅特勒公司);GWJ-8 型微粒分析仪(天津天大天发科技有限公司)。

1.2 试药 长春西汀注射液(河南润弘药业有限公司,批号 1909232);氯化钠注射液(西安京西双鹤药业有限公司,批号 200624 2A);葡萄糖注射液(西安京西双鹤药业有限公司,批号 200203 6AD);葡萄糖氯化钠注射液(西安京西双鹤药业有限公司,批号 200303 6AD);碳酸氢钠林格注射液(西安万隆制药股份有限公司,批号 R190701);复方电解质葡萄糖注射液(西安万隆制药股份有限公司,批号 B190502);右旋糖酐 40 氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,批号 L19111202);RPMI Medium Modified 培养基(HyClone,批号 AF29246308);维生素 C 注射液(西安利君制药有限责任公司,批号 1911201);胞磷胆碱钠注射液(陕西顿斯制药有限公司,批号 19100403);盐酸川芎嗪注射液(西安汉丰药业有限责任公司,批号 2005121);丹参川芎嗪注射液(吉林四长制药有限公司,批号 20170211);丹参注射液(正大青春宝药业有限公司,批号 1901183);丹红注射液(山东丹红制药有限公司,批号 19031017);肾康注射液(西安世纪盛康药业有限公司,批号 191105);注射用氨苄西林钠(山东鲁抗医药股份有限公司,批号 181209);注射用酒石酸吉他霉素(哈药集团制药总厂,批号 B1812006-2);注射用青霉素钠(山东鲁抗医药股份有限公司,批号 181025);注射用头孢他啶(哈药集团制药总厂,批号 1910701-1);注射用阿奇霉素(西安利君制药有限责任公司,批号 200302-1);克林霉素磷酸酯注射液(山东方明药业股份有限公司,批号 19111881);注

射用头孢美唑钠(四川合信药业有限责任公司,批号 19032107)。

1.3 方法

1.3.1 pH 变化对不溶性微粒的影响 ①样品溶液的制备:④氯化钠注射液:取氯化钠注射液 1 瓶,用水将容器外壁洗净,小心翻转 20 次,使溶液混合均匀,小心开启容器,静置脱气,备用;⑤长春西汀氯化钠溶液:取长春西汀注射液 1 支,用水将容器外壁洗净,小心翻转 20 次,使溶液混合均匀,小心开启容器,将注射液完全冲洗至 500 ml 氯化钠注射液中,混合均匀,静置脱气,备用;⑥ RPMI 培养基:取 RPMI 培养基,用水将容器外壁洗净,小心翻转 20 次,使溶液混合均匀,小心开启容器,静置脱气,备用;⑦ 0.1 mol/L NaOH 溶液:采用不溶性微粒检查用水配制,0.22 μm 微孔滤膜过滤,备用。②测定方法:打开仪器,用微粒检查用水冲洗仪器通道,备用。微粒检查用水按《中国药典 2020 年版四部》通则 0903 的要求进行检测,符合使用要求。分别取氯化钠注射液和长春西汀氯化钠溶液适量,置不溶性微粒测定仪取样器中,由仪器直接抽取适量溶液(以不吸入气泡为限),测定并记录 2~5、5~10、10~25、 ≥ 25 μm 微粒数据,另计算每毫升含不同粒径微粒数量。取长春西汀氯化钠溶液适量,逐滴加入 0.1 mol/L NaOH 溶液,调节 pH 值,按照以上方法,测定不同 pH 值条件下混合溶液中每毫升含不同粒径微粒数量,同法测定氯化钠注射液在不同 pH 条件下的不溶性微粒数。取长春西汀氯化钠溶液和 RPMI 培养基各 50 ml,小心混匀,静置脱气,按照以上方法,测定不同粒径微粒数,并计算每毫升含微粒数量,同法测定 RPMI 培养基每毫升含不同粒径微粒数量。

1.3.2 不同溶媒的影响 ①样品溶液的制备:④溶媒溶液:取氯化钠注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、碳酸氢钠林格注射液、复方电解质葡萄糖注射液各 1 瓶,用水将容器外壁洗净,小心翻转 20 次,使溶液混合均匀,小心开启容器,静置脱气,备用;⑤长春西汀溶媒样品溶液:取长春西汀注射液 1 支,用水将容器外壁洗净,小心翻转 20 次,使溶液混合均匀,小心开启容器,将注射液完全冲洗至 500 ml 以上溶媒溶液中,混合均匀,静置脱气,备用。②测定方法:分别取溶媒溶液和长春西汀溶媒样品溶液适量,置不溶性微粒测定仪取样器中,由仪器直接抽取适量溶液(以不吸入气泡为限),测定并记

录 2~5、5~10、10~25、≥25 μm 微粒数据,并计算每毫升含不同粒径微粒数量。

1.3.3 不同样品配伍的影响 ①样品溶液的制备:
④配伍样品溶液:取维生素 C 注射液等配伍用样品各 1 瓶,用水将容器外壁洗净,小心翻转 20 次,使溶液混合均匀,小心开启容器,将注射液完全冲洗至 100 ml 氯化钠注射液中静置脱气,备用;⑤长春西汀样品溶液:取长春西汀注射液 1 支,用水将容器外壁洗净,小心翻转 20 次,使溶液混合均匀,小心开启容器,将注射液完全冲洗至 500 ml 氯化钠注射液中,混合均匀,静置脱气,备用。②测定方法:取配伍样品和长春西汀溶媒样品适量,分别置不溶性微粒测定仪取样器中,由仪器直接抽取适量溶液,测定并记录 2~5、5~10、10~25、≥25 μm 微粒数据,并计算每毫升含不同粒径微粒数量。取配伍样品和长春西汀溶媒样品各 100 ml,小心混匀,静置脱气,按以上方法测定每毫升含不同粒径微粒数量。

2 结果

2.1 pH 变化对不溶性微粒的影响 采用 0.1 mol/L

NaOH 溶液溶液调节 0.9%氯化钠注射液的 pH 值,其不溶性微粒数变化不大,见表 1。为此,研究中采用 RPMI 培养基模拟长春西汀注射液滴注至人体环境后不溶性微粒的变化,结果显示长春西汀氯化钠溶液与模拟人体液的培养基混合以后,产生了大量的不溶性微粒,2~5 μm 的颗粒数增加至原来的 200 多倍,5~10 μm 的颗粒数增加至原来的 60 倍,10~25 μm 的颗粒数变化不是很明显,见表 2。

2.2 不同溶媒对不溶性微粒的影响 长春西汀在不同溶媒中的不溶性微粒差异较大,以氯化钠注射液和葡萄糖注射液为溶媒,不溶性微粒差异不大,但溶媒成分越复杂,不溶性微粒数量有所增加,特别是在右旋糖酐 40 氯化钠注射液、碳酸氢钠林格注射液中的不溶性微粒是氯化钠注射液中的 150 倍左右,见表 3。

2.3 不同样品配伍对不溶性微粒的影响 长春西汀注射液与维生素 C 注射液、盐酸川芎嗪注射液、注射用酒石酸吉他霉素等酸性注射剂配伍后,不同粒径不溶性微粒变化不大,见表 4。

表 1 不同 pH 值条件下长春西汀溶液的不溶性微粒测定结果(n=3)

样品	处理方法	pH	不溶性微粒(个/ml)				总数
			2~5 μm	5~10 μm	10~25 μm	≥25 μm	
0.9%NaCl	原溶液	5.53	3.0	1.1	0.1	0	4.2
	NaOH 溶液调节 pH 值	5.97	13.1	6.5	1.0	0	20.6
		7.40	12.3	5.9	0.8	0	19.0
		8.90	14.4	6.6	1.7	0	22.7
长春西汀样品	原溶液	3.99	6.7	3.9	1.0	0	11.6
	NaOH 溶液调节 pH 值	4.24	7.2	2.7	0.9	0	10.8
		5.20	9.6	3.4	0.9	0	13.9
		6.33	47.6	8.5	1.8	0	57.9
		7.09	222.0	25.2	5.2	0.7	253.1
		7.39	476.4	142.5	14.5	3.9	637.3

表 2 细胞培养基对长春西汀溶液的不溶性微粒的影响(n=3)

样品	pH	不溶性微粒(个/ml)				总数
		2~5 μm	5~10 μm	10~25 μm	≥25 μm	
长春西汀溶液	4.01	6.9	3.1	0.9	0	10.9
RPMI 培养基	7.52	37.3	14.8	2.3	0	54.4
混合样品	7.44	1471.7	185.2	1.8	0	1658.7

表 3 不同溶媒中长春西汀的不溶性微粒测定结果 ($n=3$)

溶媒类型	处理方法	pH	不溶性微粒(个/ml)				总数
			2~5 μm	5~10 μm	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	
氯化钠注射液	原溶液	6.04	3	1.1	0.1	0	4.2
	混合后	4.24	7.2	2.7	0.9	0	10.8
葡萄糖注射液	原溶液	4.92	4.7	2.6	1.0	0	8.3
	混合后	3.99	6.7	3.9	1.0	0	11.6
葡萄糖氯化钠注射液	原溶液	3.59	4.8	1.4	0	0	6.2
	混合后	3.49	46.2	29.8	3.6	0	79.6
复方电解质葡萄糖注射液	原溶液	3.86	6.1	2.3	0.1	0	8.5
	混合后	3.89	101.9	65.5	9.6	0	177.0
碳酸氢钠林格注射液	原溶液	7.22	17.5	5.2	0.3	0	23.0
	混合后	7.18	408.9	159.3	13.2	1	582.4
右旋糖酐 40 氯化钠注射液	原溶液	5.81	20.0	3.0	0.3	0	23.3
	混合后	4.11	461.0	235.0	26.0	0	722.0

表 4 不同药物配伍后长春西汀注射液的不溶性微粒测定结果 ($n=3$)

样品	处理方法	pH	不溶性微粒(个/ml)				总数
			2~5 μm	5~10 μm	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	
维生素 C 注射液	原溶液	5.62	6.7	3.9	1		11.6
	混合后	4.78	10.3	4.6	1		15.9
胞磷胆碱钠注射液	原溶液	7.02	159	39.1	2.7		200.8
	混合后	6.49	299.3	57.5	4.7		361.5
盐酸川芎嗪注射液	原溶液	4.36	84.5	26.8	1.2		112.5
	混合后	4.22	191.1	56.1	1.5		248.7
丹参川芎嗪注射液	原溶液	4.29	88.7	28.5	2.4		119.6
	混合后	4.15	219.6	81.6	3.6		304.8
丹红注射液	原溶液	5.27	77.3	19.2	1.4		97.9
	混合后	5.16	102.1	14.1	2.2		118.4
丹参注射液	原溶液	6.30	62.8	10.2	0.5		73.5
	混合后	5.91	83.5	12.7	1.2		97.4
肾康注射液	原溶液	6.20	29.7	11.7	0.9		42.3
	混合后	5.78	129.1	39.5	1.3		169.9
注射用酒石酸吉他霉素	原溶液	4.06	116.1	33.5	2.1		151.7
	混合后	4.06	72.7	23.6	1.7		98
盐酸林可霉素注射液	原溶液	4.74	6.9	3.1	0.3		10.3
	混合后	4.14	91.7	8.7	0.5		100.9
注射用头孢美唑钠	原溶液	5.27	69.6	19.5	0.8		89.9
	混合后	5.16	113.4	18.5	1.3		133.2
注射用拉氧头孢钠	原溶液	5.52	112.9	73.9	1.1		187.9
	混合后	5.26	239.9	169.3	2.8		412
注射用青霉素钠	原溶液	5.76	305.5	80.7	3.2		389.4
	混合后	4.67	165.1	45.3	2.3		212.7
克林霉素磷酸酯注射液	原溶液	6.28	67.5	33.9	2.9		104.3
	混合后	6.26	84.1	49.7	1.9		135.7

表 4(续)

样品	处理方法	pH	不溶性微粒(个/ml)			
			2~5 μm	5~10 μm	10~25 μm	总数
注射用头孢他啶	原溶液	6.23	171.3	69.3	2.4	243
	混合后	6.236	225.3	45.5	1.7	272.5
注射用阿奇霉素	原溶液	6.63	231.4	63.5	2.1	297
	混合后	6.59	442.8	121.3	3.9	568
注射用氨苄西林钠	原溶液	8.98	198.1	39.8	1.9	239.8
	混合后	8.69	854.8	237.6	9.8	1102.2
注射用阿莫西林钠舒巴坦钠	原溶液	8.87	92.9	21.3	1.2	115.4
	混合后	8.83	691.5	66.1	5.2	762.8

3 讨论

3.1 现象分析 临床不良反应的发生与药品本身特点、临床使用方法等因素密切相关,如不溶性微粒增加、pH 敏感、稳定性差等问题^[7,8]。长春西汀是弱碱性($\text{pK}_a=7.31$)药物,几乎不溶于水,在酸性条件下易溶,中性或碱性条件下会析出白色结晶或颗粒,因此长春西汀注射剂多为偏酸性(pH 约在 4 左右)。有文献报道^[6,8,9],长春西汀注射剂与多种药物存在配伍禁忌,多数表现在两种药物混合后出现白色、乳白色或絮状浑浊,其主要原因是配伍以后改变了长春西汀注射剂 pH 值,在中性或偏碱性环境中长春西汀析出所致。但现有文献中关于对长春西汀注射剂不溶性微粒,特别是小粒径不溶性微粒产生的具体情况进行分析的研究较少。《中国药典》对注射剂中不溶性微粒的控制仅限于粒径大于 10 μm 和 25 μm 的微粒数,对于粒径小于 10 μm 的微粒数未作规定^[10]。目前医院常用的一次性输液器孔径多为 15 μm 规格和 5 μm 规格,个别品种采用 1.2 μm 规格,这样的输液器对于大粒径微粒($\geq 10 \mu\text{m}$)截留效果较好,对于小粒径微粒(2~10 μm)截留效果较差。实际上,人体最小的毛细血管内径仅有 4~7 μm ,婴儿、幼儿的毛细血管更细,只有粒径 2 μm 以下的微粒才可能通过肾交换被排出体外,而粒径为 2~10 μm 的微粒无法被排出。据报道^[11-13],静脉滴注含微粒输液可致兔体温增高,并且微粒可致抗原性刺激、微血管梗塞及机械性损伤。微粒进入体内造成危害的部位一般多在肺、脑、肾、眼等处,较大的微粒会直接造成局部循环障碍,引起血管栓塞或导致肉芽肿,且有短期内可见的特点。因此,粒径为 2~10 μm 的微粒则可能造成潜伏性的更大危害,是导致输液不良反应之一“热原样反应”的重要原因^[14-16]。

3.2 pH 值风险分析 将长春西汀注射液配制或临床应用的大输液以后,随着溶液 pH 值的增加,不

溶性微粒数迅速增加,其中倍增最多的是 2~5 μm 和 5~10 μm 的微粒数,分别增加了约 70 和 50 倍。本研究中长春西汀大输液样品配置的浓度约为 0.04 mg/ml,试验过程中未发生大粒径($\geq 25 \mu\text{m}$)微粒倍增的现象。弱碱性药物在酸性条件下易溶,在中性或碱性条件下易析出结晶,这类注射液在使用和配伍过程中的不溶性微粒变化应引起重视。

此外,长春西汀氯化钠溶液与模拟人血液的培养基混合以后,产生了大量的不溶性微粒,2~5 μm 的颗粒数增加至原来的 200 多倍,5~10 μm 的颗粒数增加至原来的 60 倍,该结果与 pH 值对长春西汀氯化钠溶液的不溶性微粒的影响是一致的。人体血液的 pH 值在 7.35~7.45 间,推测长春西汀注射液在进入人体血液后,随着 pH 值的改变,不溶性微粒数特别是小粒径微粒会大量增加,由此带来的安全风险值得关注。

3.3 溶媒风险分析 长春西汀在不同溶媒中的不溶性微粒差异较大,以氯化钠注射液和葡萄糖注射液为溶媒,不溶性微粒差异不大,但是溶媒成分越复杂,不溶性微粒数量有所增加,特别是在右旋糖酐 40 氯化钠注射液、碳酸氢钠林格注射液中的不溶性微粒是氯化钠注射液中的 145 倍。因此,建议临床上长春西汀注射剂应选择氯化钠注射液和葡萄糖注射液为溶媒。

3.4 配伍风险分析 长春西汀注射液与中性(如胞磷胆碱钠注射液、注射用阿奇霉素)或碱性样品(如注射用阿莫西林钠舒巴坦钠、注射用氨苄西林钠)配伍以后,不溶性微粒数显著增加,倍增数量较大的是粒径为 2~5 μm 和 5~10 μm 的不溶性微粒。因微粒所致热原样反应和抗原样反应的可能性是存在的。因此临床应注意长春西汀注射液使用过程中的配伍问题。

(下转第 102 页)

(上接第 93 页)

4 总结

长春西汀注射液在临床用药过程中应注意用法、用量和输液中的配伍问题,如采用选择氯化钠注射液和葡萄糖注射液为溶媒,浓度不得过 0.06 mg/ml,输液速度不得大于 80 滴/min,不得与其他药物配伍使用,且用使用前后均应冲洗输液管道。

参考文献:

- [1] 长春西汀注射液规范治疗专家组. 长春西汀注射液在缺血性脑血管病中的临床应用专家共识[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(3): 243-248.
- [2] 陈小英, 薛晓文, 妙苗, 等. 长春西汀注射剂及其原料和辅料中 15 种微量元素的测定[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(5): 717-724.
- [3] Zhang W, Huang Y, Li Y, et al. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial[J]. Clin Drug Investig, 2016, 36(9): 697-704.
- [4] 吴国访, 段红霞, 张丽. 丹参川芎嗪注射液联合长春西汀治疗颅内动脉瘤的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(16): 2730-2733.
- [5] 李玲. 长春西汀与胞二磷胆碱治疗脑梗塞对于脑功能恢复疗效的对比[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 4(35): 76-77.
- [6] 卫生健康委办公厅, 中医药局办公室. 关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录 (化药及生物制品) 的通知[EB/OL]. (2019-06-11) [2022-12-21]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/19/content_5453479.htm.
- [7] 奚念朱. 药剂学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 202.
- [8] 王敏. 输液中乳白色不溶性微粒来源探索[J]. 中国医院药学杂志, 1992(4): 42.
- [9] 张延雪, 王唯唯, 周群. 输液中联合用药引起输液反应原因探讨[J]. 西北药学杂志, 2003(2): 74-75.
- [10] 国家药典委员会. 中国药典: 2020 年版: 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 125-126.
- [11] 汤初, 张宜, 傅立波, 等. 注射剂配伍后不同粒径不溶性微粒的倍增现象[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(11): 663-666.
- [12] 贾春健, 董淑敏, 白伟, 等. 注射液中不溶性微粒对微循环的危害与体会[J]. 微循环学杂志, 1992, 2(1): 44.
- [13] 高秋芳, 樊浩. 光阻法检查小针剂注射液中不溶性微粒[J]. 中国医院药学杂志, 2002(12): 63-64.
- [14] 金鹤. 静脉输液中不溶性微粒对人体的危害及控制[J]. 上海护理, 2007, 7(5): 55-57.
- [15] 唐素芳. 静脉注射剂中不溶性微粒的来源、危害及预防措施[J]. 天津药学, 2008, 20(5): 65-68.
- [16] 殷河源. 静脉输液中微粒污染及防范措施[J]. 西北药学杂志, 2000, 15(2): 94-95.

收稿日期: 2022-12-29; 修回日期: 2023-01-23

编辑/杜帆